

Aus: Berufsgenossenschaftliche Sonderstation für  
Schwerunfallverletzte am Krankenhaus  
Evangelisches Stift Sankt Martin, Koblenz  
Direktor: Professor Dr. med. Walter Dürr

---

# **Amyloidose nach posttraumatischer Osteomyelitis**

Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

Hutzelmann, Ulrich  
Schkölen/Thüringen

1984







Aus: Berufsgenossenschaftliche Sonderstation für  
Schwerunfallverletzte am Krankenhaus Evangelisches  
Stift Sankt Martin, Koblenz

Direktor: Professor Dr. med. Walter Dürr

---

Amyloidose nach posttraumatischer Osteomyelitis

Inaugural = Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

Hutzelmann, Ulrich

Schkölen / Thüringen

Referent: Prof. Dr.med. W.Dürr

Koreferent: Prof. Dr. med. G. Friedebold

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche  
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 23. 11. 84

## Inhaltsverzeichnis

|      |                                                          |       |
|------|----------------------------------------------------------|-------|
| I    | Häufigkeit einer posttraumatischen<br>Osteomyelitis      | S. 4  |
| II   | Einteilung und Pathophysiologie der<br>Amyloidosen       | S. 4  |
| III  | Untersuchungsgut                                         | S. 8  |
| IV   | Untersuchungsmethoden                                    | S. 9  |
| V    | Untersuchungsergebnisse                                  | S. 15 |
| VI   | Diskussion der Untersuchungsergebnisse                   | S. 17 |
| VII  | Tabellarische Untersuchungsergebnisse<br>mit Abbildungen | S. 22 |
| VIII | Literatur                                                | S. 31 |
| IX   | Lebenslauf                                               | S. 36 |

## I Häufigkeit einer posttraumatischen Osteomyelitis

Eine posttraumatische Osteomyelitis als Behandlungsfolge offener und geschlossener Frakturen tritt auch heute, trotz aller Vorsichtsmaßnahmen, immer noch auf. Burri (3) gibt ihre Häufigkeit für offene Frakturen mit 15 - 20 %, für geschlossene Frakturen mit 3 - 5 % an. Der Übergang einer posttraumatischen Osteomyelitis in eine chronische Form mit jahrelanger Fisteleiterung läßt sich zwar durch verschiedene Behandlungsmaßnahmen, auf die hier nicht eingegangen werden soll, in den meisten Fällen vermeiden, ihre Entstehung wird sich jedoch auch in Zukunft nicht immer verhindern lassen. Daß ein solcher chronisch entzündlicher Prozeß zu einer Amyloidose führen kann, ist hinlänglich bekannt.

## II Einteilung und Pathophysiologie der Amyloidosen

- 1 Eine Amyloidose die sich als Folgeerkrankung im Anschluß an eine posttraumatische Osteomyelitis entwickelt, ist in der Regel eine Amyloidose vom periretikulären Typ, die früher als sekundäre Amyloidose bezeichnet wurde. Die Einteilung der Amyloidosen in primäre und sekundäre Formen ist heute jedoch verlassen worden, sie hat im deutschsprachigen Raum

der sich an morphologischen Kriterien orientierenden Differenzierung in periretikuläre und perikollagene Formen Platz gemacht (9), (19).

2 Ätiologisch kommen für das Auftreten einer Amyloidose zwei Faktoren in Betracht (28): Ein genetischer, der hauptsächlich für die Entstehung perikollagener Amyloidosen verantwortlich zu machen ist, der hier nicht interessiert, und im wesentlichen für die periretikuläre Form ein Zustand der Hyperimmunisierung, der mit einer permanenten Antigenstimulierung gleichzusetzen ist, der schließlich zu einer "Erschöpfung" der immunglobulinbildenden Zellen führt, welche dann nur noch Immunglobulinfragmente synthetisieren, die als immunologisch unwirksames Amyloid im Gewebe abgelagert werden. Diese These wurde erhärtet durch die Tatsache, daß Tiere, die einer ständigen antigenen Stimulierung unterlagen, z.B. zur Gewinnung von Antikörpern, häufig an einer Amyloidose erkrankten (10), der Beweis für diese Theorie wurde schließlich erbracht durch die Bestimmung der Aminosäuresequenz des Amyloids, die eine Identität mit der Aminosäuresequenz der leichten Ketten der Immunglobuline ergab.

3 So einleuchtend diese Erklärung der Entstehung einer Amyloidose in ihrer zwingenden Kausalität erscheint, hat sie jedoch aufgrund neuester Untersuchungen (4), (6), (7), (12), (17) nur Gültigkeit für bestimmte Formen aus dem Kreis der sogenannten primären Amyloidosen, wobei es aber noch ungeklärt ist, ob die immunglobulinverwandten Proteine, aus denen sich das betreffende Amyloid zusammensetzt, als solche synthetisiert werden, oder ob sie das Resultat der Spaltung einer intakten Immunglobulin-L-Kette sind.

4 Verschiedenen Autoren (2), (16), (31) gelang es nachzuweisen, daß die Amyloidfibrillen bei einer als Folgeerkrankung aufgetretenen Amyloidose aus einem Protein bestehen, das mit keinem bekannten Immunglobulin verwandt ist. Nach der Nomenklatur-Vereinbarung von 1974 wird dieses Protein als Amyloid-A oder auch A-A-Protein bezeichnet, welches wiederum von der Aminoendgruppe eines mit SAA (Serum-Amyloid-A-verwandtes Protein) bezeichneten Moleküls abgespalten ist. Bei diesem SAA genannten Proteinmolekül handelt es sich um ein alpha-L-Globulin, das bei bestimmten Krankheitszuständen, z.B. einer posttraumatischen Osteomyelitis, gebildet wird und dessen Spaltprodukt dann, wenn die Produktion über längere Zeiträume verläuft, als Amyloid abgelagert wird (1), (11), (26), (27), (30).

5 Bei akuten Infektionen und bei Exazerbationen bestimmter chronischer Krankheiten verhält sich das SAA-Protein wie die Serumglobuline und die Immunglobuline: Es kommt zu einem raschen Anstieg dieser Substanzen in der akuten Phase und zu einem schnellen Rückgang zu normalen Spiegeln sobald das akute Geschehen beherrscht wird (8). Da jedoch das SAA bei allen akuten Infektionen oder akuten Schüben chronischer Infektionen und auch im Alter erhöht ist, ohne das daraus eine Amyloidose zwangsläufig abgeleitet werden kann, liefert der Nachweis des SAA-Proteins keinen Anhalt für Amyloidablagerungen im Körper (19).

Für das Verständnis der Entstehungsmechanismen einer Amyloidose bleibt jedoch, bei dem heutigen Stand des Wissens über diese Erkrankung, auf das wesentliche reduziert, die Tatsache, daß die Ausbildung einer Amyloidose in engem Zusammenhang mit der Aktivierung des Immunsystems des Körpers steht.

6 Wir haben deshalb in unserer Untersuchungsreihe im Hinblick auf eine Amyloidose bei Patienten mit länger bestehender chronisch fistelnder posttraumatischer Osteomyelitis nicht nur die histologische Untersuchung der Rektumschleimhautbiopsie durchgeführt, sondern auch den Immunstatus der betreffenden

Patienten orientierend überprüft, um daraus eventuell Hinweise für die Disposition zu einer Amyloidose, aufgrund einer bestehenden dauernden Hyperaktivierung des Immunsystems, ableiten zu können . Zusätzlich wurden zum Ausschluß einer amyloidbedingten Nierenfunktionsstörung die Serumelektrolyte und die harnpflichtigen Substanzen im Blutserum bestimmt.

### III Untersuchungsgut

1 Aus unserem Gesamtkrankengut von Patienten mit einer posttraumatischen Osteomyelitis wurden die 22 Patienten ausgewählt, bei denen trotz wiederholter Eingriffe eine chronische Fisteleiterung über den gesamten Behandlungszeitraum besteht. Voraussetzung für die Aufnahme in das Untersuchungsprogramm war die chronische Fisteleiterung, da aus dieser Tatsache auf die Aktivität des entzündlichen Prozesses geschlossen werden konnte, die wir aufgrund der vorgenannten pathophysiologischen Überlegungen zur Entstehung einer Amyloidose für die ständige Stimulierung des Immunsystems fordern mußten.

2 Es handelt sich um 21 männliche und einen weiblichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 40,2 Jahren, wobei der älteste 75, der jüngste 21 Jahre alt

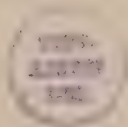
war, bei denen die chronische posttraumatische Osteomyelitis im Durchschnitt seit 4,7 Jahren besteht, im längsten Falle seit 13, im kürzesten seit 1 1/2 Jahren. Von der Osteomyelitis waren in 3 Fällen die oberen, in 19 die unteren Extremitäten befallen und zwar 2 mal der rechte Unterarm, 1 mal der rechte Oberarm, 10 mal der rechte Unterschenkel und die rechte Sprunggelenksregion, 4 mal der linke Unterschenkel und die linke Sprunggelenksregion, 1 mal der rechte Oberschenkel, 4 mal der linke Oberschenkel.

#### IV Untersuchungsmethoden

##### 1 Rektumschleimhautbiopsie:

Es wurde unter rektoskopischer Sicht in ca. 10 cm Höhe eine bis tief in die Submukosa reichende Rektumschleimhautbiopsie durchgeführt, da bei relativ geringgradigen Formen einer Amyloidose sich die pathologischen Eiweißkörper vorwiegend in der Tunika submukosa ablagern (18), (23).

Das entnommene Material wurde in 4 %igem Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und nach Aufarbeitung in zahlreichen Schnittstufen, neben einer routinemäßigen van Gieson und Hämatoxylin-Eosin-Färbung, nach einer alkoholischen Kongorotfärbung nach Puchtler (21), (22) mikroskopisch und polarisationsoptisch



untersucht, wobei die letztgenannte Färbemethode in Kombination mit der Betrachtung im polarisierten Licht die spezifische und sichere Erkennung auch kleinster Amyloidherde gewährleistet.

Wir danken Herrn Dr. Schäfer, Chefarzt der Pathologischen Abteilung am Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz für die Aufarbeitung der histologischen Präparate und deren Beurteilung.

## 2 Laborchemische Untersuchungen:

Zur Beurteilung des Immunstatus und des Ausmaßes der osteomyelitisch bedingten entzündlichen Reaktion der körpereigenen Abwehrsituation wurden die Immunglobuline IgG und IgM im Serum, das Serumgesamtprotein und die prozentuale Zusammensetzung der einzelnen Serumproteinfraktionen bestimmt.

### IgG und IgM:

Die Bestimmung der Immunglobuline IgG und IgM erfolgte mit den Immundiffusionsplatten "Tri-Partigen" der Behring-Werke Marburg. Die "Tri-Partigen" Immundiffusionsplatten besitzen 12 Auftragsstellen für je 5 µl Serum bzw. 5 µl Standard-Immunglobulin-Lösung IgG oder IgM in fixen Verdünnungen. Bei dem angewandten Analyseverfahren wurde mittels einer Verdünnungsreihe der Standard-Immunglobulin-Lösungen eine Bezugswerttabelle aufgestellt. Nach einer Mindestdiffusions-

zeit von 50 Stunden für IgG und 80 Stunden für IgM wurde der Durchmesser der Präzipitate mit einer Meßlupe, Genauigkeit 0,1 mm, gemessen und anhand der bekannten Immunglobulinkonzentrationen jeder Konzentration der zugehörige Präzipitationskreisdurchmesser zugeordnet.

Zur Bestimmung der einzelnen Immunglobuline, getrennt für IgG und IgM, unter Beachtung der Mindestdiffusionszeiten, wurden dann je 5 ul Patientenserum und jeweils eine Probe Standard-Immunglobulin-Lösung zur Kontrolle der Gültigkeit der Bezugswerttabelle auf die "Tri-Partigen" Platten aufgebracht und anschließend die Größe der Präzipitationshöfe gemessen, der Immunglobulingehalt des Serums dann den Bezugswerttabellen in mg/100 ml entnommen.

Die methodische Streubreite dieses Analyseverfahrens beträgt - 15 %.

Die WHO hat ein lyophil getrocknetes stabiles Humanserum für die Immunglobuline anerkannt. Von der WHO wird die Angabe der Immunglobulinkonzentration, gemessen am WHO Standard, in Internationale Einheiten pro Milliliter empfohlen (I.E./ml).

Beim Vergleich der standardisierten Immunglobulinpräparate der Behring-Werke mit dem internationalen Standard der WHO bei der "Tri-Partigen" - Meßmethode ergab sich folgende Relation der Werte:

1 mg IgG entspricht 11,5 I.E. IgG

1 mg IgM entspricht 115,0 I.E. IgM

Gemäß dieser Relation wurden unsere in Milligramm pro 100 Milliliter gemessenen Immunglobulinkonzentrationen in I.E. pro Milliliter umgerechnet.

Bei Erwachsenen werden als Normalkonzentrationen der Immunglobuline angegeben:

IgG Mittelwert 1250 mg/100 ml

bzw. 143 I.E./ml

Normalbereich 800 bis 1800 mg/100 ml

bzw. 92 bis 206 I.E./ml

IgM Mittelwert 125 mg/100 ml

bzw. 144 I.E./ml für Männer

160 mg/100 ml

bzw. 184 I.E./ml für Frauen

Normalbereich 60 bis 250 mg/100 ml

bzw. 69 bis 287 I.E./ml für Männer

70 bis 280 mg/100 ml

bzw. 80 bis 322 I.E./ml für Frauen

Serumgesamteiweiß, Serumeiweißfraktionen:

Das Serumgesamteiweiß wurde mit der Biuret-Reaktion bestimmt:

0,1 ml Serum werden mit 5,0 ml standardisierter Biuretlösung versetzt und die entstehende Farbreaktion colorimetrisch, unter Verwendung einer Standardelösung, ausgewertet. Der Normalwertbereich bei der

benutzten Methode liegt zwischen 6,7 und 8,7 g Eiweiß/100 ml.

Die Serumeiweißfraktion wurde elektrophoretisch getrennt unter Verwendung von "Sartorius-Membranfolien", die einzelnen Fraktionen, nach Amido-Schwarz-Färbung, quantitativ automatisch mit dem "Elphormat-Auswertgerät" bestimmt.

Bei diesem Verfahren ergeben sich für Erwachsene folgende Normalwertbereiche:

|                  |               |
|------------------|---------------|
| Albumin          | 57 - 68 %     |
| Alpha-1-Globulin | 1,8 - 4,0 %   |
| Alpha-2-Globulin | 5,0 - 9,0 %   |
| Beta-Globulin    | 8,3 - 12,5 %  |
| Gamma-Globulin   | 12,0 - 19,0 % |

Zusätzlich wurden noch, um bei Vorliegen einer Amyloidose das Ausmaß der dabei zu erwartenden Nierenfunktionsstörung zu überprüfen, die Serumelektrolyte Natrium, Kalium, Calcium, Harnstoff und Kreatinin bestimmt.

Um die Serumkonzentration von Kalium, Calcium und Natrium zu erhalten wurde Patientenserum für K und Ca im Verhältnis 1 : 20, für Na 1 : 200 mit einer standardisierten Lithium-Lösung verdünnt und flammenphotometrisch, in Relation zu einer Eichlösung bekannter Konzentrationen, der Elektrolytgehalt des Serums errechnet. Für die quantitative Bestimmung

des Harnstoffs im Serum wurde der "Enzymatische-UV-Test Boehringer Mannheim" benutzt, unter Verwendung der Reagenzien NADH/GLDH, eines Puffer-Substratgemisches (Triäthanolman-Puffer, Alpha-Ketoglutarat, ADP) und Urease. Das Reaktionsprodukt wurde im Spektralphotometer ausgewertet. Auch die Bestimmung des Serumkreatinins erfolgte photometrisch durch Messung des Extinktionskoeffizienten aufgrund der Bildung eines farbigen Komplexes bei der Reaktion von Kreatinin auf Pikrinsäure, wiederum im Vergleich mit einer Standardlösung.

Die Normalwerte der mit diesen Methoden gefundenen Serumkonzentrationen der einzelnen Parameter werden folgendermaßen angegeben:

|                |                  |
|----------------|------------------|
| Serumkalium    | 3,8 - 5,2 mval/l |
| Serumcalcium   | 4,4 - 5,5 mval/l |
| Serumnatrium   | 135 - 145 mval/l |
| Harnstoff i.S. | 20 - 45 mg%      |
| Kreatinin i.S. | 0,8 - 1,5 mg%    |

## V Untersuchungsergebnisse

Bei keinem der von uns untersuchten 22 Patienten konnte anhand der Rektumschleimhautbiopsie und der amyloidspezifischen Färbe- und Mikroskopiertechnik eine Amyloidose nachgewiesen werden.

Das Gesamteiweiß lag mit durchschnittlich 8,3 g%, niedrigster Wert 7,5 g%, höchster Wert 9,3 g%, im oberen Viertel der normalen Variationsbreite, die von unserem Labor mit 6,7 - 8,7 g% angegeben wird. In 3 Fällen fand sich ein über die Norm erhöhtes Gesamteiweiß. Die einzelnen Eiweißfraktionen zeigten sich im wesentlichen im Normbereich gelegen (siehe Abb. 1). Bei 3 Patienten bestand eine minimale Erhöhung des Serumalbumins mit maximal 69,4 rel.%, bei einem eine leichte Erhöhung der alpha-2 Globuline (10,8 rel.%), während die übrigen Eiweißfraktionen bei diesen Patienten im Normbereich lagen. Nur einer der Patienten, bei dem seit 6 Jahren eine chronisch posttraumatische Osteomyelitis besteht, wies ein deutlich verändertes Serumeiweißspektrum mit einem Gesamteiweiß von 9,0 g%, einer relativen Verminderung des Albumins auf 49,2 rel.%, was jedoch einem normalen Albumingehalt von 60 rel.% bei einem mit 7,5 g% angenommenen Gesamteiweiß entspricht, und eine Erhöhung der

Gamma-Globuline auf 26,3 rel.% auf. Bei diesem Patienten konnte auch eine deutliche Erhöhung des IgG bis über die Meßgrenze von 2000 mg/100 ml, entsprechend 230 I.E. des Referenzstandards der WHO festgestellt werden, bei normalem IgM. Bei 4 weiteren Patienten fand sich ebenfalls eine Erhöhung des IgG über die Norm, wobei zwei mal die Meßgrenze überschritten wurde. Eine Abweichung vom Normbereich in Bezug auf die IgM Konzentration konnte bei keinem der von uns untersuchten Patienten festgestellt werden. Der Durchschnittswert für IgG, gewonnen aus 22 Patienten, lag mit 176,64 I.E. im oberen Drittel des Normbereiches, wobei die Meßgrenze in keinem Falle nach unten, in 5 Fällen nach oben überschritten wurde; für IgM mit 150,3 I.E. am Übergang vom unteren zum mittleren Drittel, wobei jedoch die Streubreite von der unteren bis zur oberen Normgrenze reicht, ohne diese zu überschreiten (siehe Abb. 1 und Einzelwerttabellen S. 30, 24, 25). Bei den Patienten, die ein erhöhtes IgG aufweisen, konnte keine Korrelation zur Dauer der chronischen Fisteleiterung festgestellt werden.

Bei den übrigen Laboruntersuchungen, Serumelektrolyte, Harnstoff und Kreatinin, zeigte sich kein pathologisches Ergebnis (siehe Einzelwerttabelle S. 26-29).

## VI Diskussion der Untersuchungsergebnisse:

1 Aufgrund der durchgeführten Untersuchungen konnten wir bei allen 22 Patienten eine Amyloidose als Folgeerkrankung einer posttraumatischen Osteomyelitis ausschließen. Bei nur einem der Untersuchten fand sich eine deutliche Veränderung der Serum-eiweißfraktionen im Sinne einer chronischen Entzündung mit signifikanter Erhöhung des Gamma-Globulins und des IgG; eine deutliche Erhöhung des IgG bei sonst normaler Zusammensetzung des Serum-eiweißes lag bei 4 weiteren Patienten vor. Alle übrigen Parameter bei diesen und bei den restlichen Patienten zeigten im wesentlichen einen Normalbefund.

Unter Berücksichtigung der eingangs erwähnten pathophysiologischen Voraussetzungen könnte geschlossen werden, daß bei diesem einen Patienten aufgrund der an den Laborwerten sichtbaren Aktivierung des Immunsystems eine Prädisposition zur Ausbildung einer Amyloidose vorliegt. Auch bei den 4 anderen Patienten mit übernormalem IgG kann auf eine ständige Stimulierung des Immunsystems geschlossen werden, die ebenfalls, bei Fortbestehen der antigenen Stimulation, zu einer Amyloidose führen könnte. Wir sind uns bei dieser Aussage ihres hypothetischen Charakters voll bewußt und wissen,

daß zu ihrer Erhärtung längere überwachte Verlaufszeiträume und der schließlich positive Amyloidnachweis erforderlich wären; wir glauben jedoch, aufgrund der pathophysiologischen Überlegungen, diese Gedankengänge gehen zu dürfen.

2 In der Literatur konnten leider keine faßbaren, auf genügenden Fallzahlen beruhenden, Angaben über die Häufigkeit des Auftretens einer Amyloidose im Anschluß an eine posttraumatische Osteomyelitis gefunden werden.

Genauere Zahlen lagen nur über die Häufigkeit einer chronischen Osteomyelitis als Ursache einer Amyloidose vor. Letterer (15) gibt 1959 die chronische Osteomyelitis mit 12,5 % als Ursache einer Amyloidose an, sie liegt, zum damaligen Zeitpunkt, als auslösende Erkrankung an 2. Stelle.

Nach Einführung der Antibiotika wurde der chronischen Osteomyelitis in Bezug auf eine Amyloidose zunächst keine Bedeutung mehr beigemessen. Lennert (14) wies jedoch darauf hin, daß mit ihrem Auftreten, wenngleich seltener, immer noch zu rechnen sein wird. Waldvogel (33) konnte schließlich 1971 zeigen, daß bei 105 Fällen einer durch eine Grundkrankheit ausgelösten Amyloidose die chronische Osteomyelitis

in 5 Fällen als Ursache in Betracht kam. Bei einer neueren Untersuchung von Kühnbäck (13) aus dem Jahre 1976 fand sich in 48 Fällen einer Amyloidose 5 mal eine chronische Osteomyelitis als auslösende Grundkrankheit.

3 Obwohl wir bei unserer Untersuchungsreihe an 22 Patienten mit chronischer posttraumatischer Osteomyelitis eine Amyloidose in keinem Fall nachweisen konnten, sind wir, angesichts der oben angeführten Fallzahlen aus der Literatur, der Meinung, daß immer an die Möglichkeit ihres Auftretens als Folge einer Osteomyelitis gedacht werden muß und eine entsprechende Überwachung der gefährdeten Patienten erfolgen sollte.

In dieser Richtung fällt auch dem Gutachter eine wichtige Funktion zu, da häufig, bei einer relativ blanden posttraumatischen Osteomyelitis, keine spezielle Therapie mehr durchgeführt wird und sich die Patienten oft nur zu Begutachtungen in der Klinik vorstellen.

Die Dauer des Bestehens der posttraumatischen Osteomyelitis dürfte zwar eine wesentliche Voraussetzung für die Ausbildung einer Amyloidose sein, Missmahl (19) beschreibt jedoch einen Fall, wo sich bereits ein Jahr nach Auftreten einer posttraumatischen Osteomyelitis eine schwere generalisierte Amyloidose

ausbildete; weiter gibt er an, daß die Grundkrankheit bei einer sekundären periretikulären Amyloidose nicht ausgesprochen schwer sein muß, was, wie wir meinen, unsere Forderung zur konsequenten Überwachung entsprechend disponierter Patienten unterstreicht.

- 4 Daß durch Ausschaltung des auslösenden Agens eine Besserung bzw. vollständige Rückbildung einer Amyloidablagerung erreicht werden kann, wird von Sarre (29), Richter (24) und bereits 1928 von Waldenström (32) berichtet. Hierin sehen wir unsere Forderung nach Überwachung amyloidose-gefährdeter Patienten begründet, da durch eine frühzeitige Diagnose dieser an sich fatalen Sekundärerkrankung und dann eingeleiteter, notfalls auch radikaler, therapeutischer Maßnahmen zur Ausschaltung der ständigen antigenen Stimulation, ein Stillstand in der weiteren Bildung oder sogar eine Rückbildung der zerstörenden pathologischen Eiweißablagerungen im Gewebe lebenswichtiger Organe erreicht werden kann.

Um eine Amyloidose frühzeitig erkennen zu können, hat sich, wie zahlreiche Autoren anführen (5), (9), (18), (28), der einfache Eingriff der Rektumschleimhautbiopsie bewährt, der ohne weiteres mehrfach durchgeführt werden kann, und der immer dann indi-

ziert ist, wenn eine zu einer periretikulären Amyloidose disponierende Grundkrankheit über längere Zeit besteht, und wenn bei der Überprüfung des Immunstatus eine ständige Stimulation erkennbar ist, oder wenn es bei einer solchen Grundkrankheit zu einer ungeklärten, auch nur passageren, Proteinurie kommt.

Alle laborchemischen Parameter, abgesehen von den eine ständige Stimulierung anzeigenden erhöhten Immunglobulinen, die jedoch nur als Hinweise für eine vermehrte Disposition aufzufassen sind, haben für die Überwachung, in Bezug auf eine rechtzeitige Diagnose, keinen Wert, da sie erst bei einer erheblichen Amyloidablagerung, beispielsweise in den Nieren, pathologische Werte zeigen; sie sind jedoch geeignet zur Überwachung einer manifesten Amyloidose.

Tabelle 1

Patientendaten, Osteomyelitis-Dauer und Lokalisation, histologische Untersuchungsergebnisse der Rektumschleimhautbiopsie

| Patient | Alter | Osteomyelitis<br>seit (Jahre) | Lokalisation          | Rektumschleimhautbiopsie |
|---------|-------|-------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 1       | 75    | 13                            | rechter Oberarm       | Amyloidnachweis negativ  |
| 2       | 43    | 8                             | rechter Oberschenkel  | Amyloidnachweis negativ  |
| 3       | 48    | 7                             | rechter Unterschenkel | Amyloidnachweis negativ  |
| 4       | 57    | 6                             | rechter Unterschenkel | Amyloidnachweis negativ  |
| 5       | 41    | 6                             | rechter Unterschenkel | Amyloidnachweis negativ  |
| 6       | 35    | 6                             | linker Oberschenkel   | Amyloidnachweis negativ  |
| 7       | 31    | 5 1/2                         | linker Oberschenkel   | Amyloidnachweis negativ  |
| 8       | 33    | 5 1/2                         | rechter Unterschenkel | Amyloidnachweis negativ  |
| 9       | 48    | 5                             | rechter Unterschenkel | Amyloidnachweis negativ  |
| 10      | 22    | 4 1/2                         | linker Oberschenkel   | Amyloidnachweis negativ  |
| 11      | 34    | 4 1/2                         | linker Oberschenkel   | Amyloidnachweis negativ  |

Tabelle 1

Patientendaten, Osteomyelitis-Dauer und Lokalisation, histologische Untersuchungsergebnisse der Rektumschleimhautbiopsie

| Patient | Alter | Osteomyelitis<br>seit (Jahre) | Lokalisation                | Rektumschleimhautbiopsie |
|---------|-------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 12      | 60    | 4                             | rechtes oberes Sprunggelenk | Amyloidnachweis negativ  |
| 13      | 21    | 3 1/2                         | rechter Unterschenkel       | Amyloidnachweis negativ  |
| 14      | 34    | 3 1/2                         | rechtes Handgelenk          | Amyloidnachweis negativ  |
| 15      | 49    | 3 1/2                         | rechter Unterschenkel       | Amyloidnachweis negativ  |
| 16      | 48    | 3                             | rechtes oberes Sprunggelenk | Amyloidnachweis negativ  |
| 17      | 39    | 3                             | linker Calcaneus            | Amyloidnachweis negativ  |
| 18      | 29    | 3                             | rechter Unterarm            | Amyloidnachweis negativ  |
| 19      | 21    | 3                             | linker Unterschenkel        | Amyloidnachweis negativ  |
| 20      | 33    | 2 1/2                         | rechter Unterschenkel       | Amyloidnachweis negativ  |
| 21      | 33    | 2                             | linkes oberes Sprunggelenk  | Amyloidnachweis negativ  |
| 22      | 52    | 1 1/2                         | linker Unterschenkel        | Amyloidnachweis negativ  |

Tabelle 2

Immunglobuline IgG und IgM

| Patient | IgG<br>mg/100 ml | IgM<br>mg/100 ml | IgG<br>I.E./ml | IgM<br>I.E./ml |
|---------|------------------|------------------|----------------|----------------|
| 1       | 18,31            | 94,6             | 210,57         | 108,79         |
| 2       | 13,70            | 54,7             | 157,55         | 62,91          |
| 3       | 17,78            | 201,9            | 204,47         | 232,18         |
| 4       | 20,00            | 163,3            | 230,00         | 187,80         |
| 5       | 14,13            | 218,2            | 162,50         | 250,93         |
| 6       | 9,32             | 65,4             | 107,18         | 75,21          |
| 7       | 15,01            | 95,2             | 172,62         | 109,48         |
| 8       | 19,24            | 163,9            | 221,26         | 188,46         |
| 9       | 12,03            | 89,0             | 138,35         | 102,35         |
| 10      | 11,62            | 121,0            | 133,63         | 139,15         |
| 11      | 20,00            | 101,4            | 230,00         | 116,61         |

Tabelle 2

Immunglobuline IgG und IgM

| Patient | IgG<br>mg/100 ml | IgM<br>mg/100 ml | IgG<br>I.E./ml | IgM<br>I.E./ml |
|---------|------------------|------------------|----------------|----------------|
| 12      | 9,69             | 114,3            | 111,44         | 131,45         |
| 13      | 20,00            | 134,6            | 230,00         | 154,79         |
| 14      | 17,31            | 170,8            | 199,07         | 196,42         |
| 15      | 15,46            | 261,1            | 177,79         | 300,27         |
| 16      | 12,85            | 134,6            | 147,78         | 154,79         |
| 17      | 16,37            | 155,9            | 188,26         | 179,29         |
| 18      | 11,62            | 83,0             | 133,63         | 95,45          |
| 19      | 15,01            | 107,8            | 172,62         | 123,97         |
| 20      | 14,13            | 95,2             | 162,50         | 109,48         |
| 21      | 19,74            | 121,0            | 227,01         | 139,15         |
| 22      | 14,57            | 127,7            | 167,56         | 146,86         |

Tabelle 3

Serumeiweiß, Gesamteiweiß und Serumeiweißfraktionen

Normalwerte: 6,7-8,7 g% 57-68 % 1,8-4,0 % 5,0-9,0 % 8,3-12,5 % 12-19 %

| Patient | Gesamteiweiß | Albumin | alpha-1- | alpha-2- | beta- | gamma-Globulin |
|---------|--------------|---------|----------|----------|-------|----------------|
| 1       | 8,25         | 67,1    | 3,3      | 8,1      | 10,7  | 16,9           |
| 2       | 8,25         | 68,3    | 3,3      | 6,4      | 9,1   | 12,9           |
| 3       | 9,30         | 61,3    | 3,2      | 8,9      | 12,1  | 14,5           |
| 4       | 9,00         | 49,2    | 3,9      | 10,1     | 10,5  | 26,3           |
| 5       | 8,45         | 69,4    | 2,3      | 5,1      | 8,6   | 14,6           |
| 6       | 8,50         | 62,8    | 2,8      | 8,1      | 10,4  | 15,9           |
| 7       | 7,85         | 63,2    | 3,2      | 7,7      | 11,6  | 14,3           |
| 8       | 8,50         | 63,6    | 2,2      | 6,6      | 10,0  | 17,6           |
| 9       | 7,60         | 66,5    | 2,0      | 7,5      | 10,2  | 13,8           |
| 10      | 8,60         | 62,4    | 2,9      | 8,7      | 11,9  | 14,1           |
| 11      | 8,40         | 58,2    | 3,2      | 7,7      | 12,3  | 18,6           |

Tabelle 3

Serumeiweiß, Gesamteiweiß und Serumeiweißfraktionen

Normalwerte: 6,7-8,7 g%    57-68 %    1,8-4,0 %    5,0-9,0 %    8,3-12,5 %    12-19 %

| Patient | Gesamteiweiß | Albumin | alpha-1- | alpha-2- | beta- | gamma-Globulin |
|---------|--------------|---------|----------|----------|-------|----------------|
| 12      | 7,50         | 69,0    | 2,5      | 7,5      | 8,6   | 12,4           |
| 13      | 8,60         | 65,0    | 2,7      | 6,8      | 9,9   | 15,6           |
| 14      | 8,25         | 66,0    | 3,0      | 6,6      | 9,1   | 15,3           |
| 15      | 8,20         | 68,5    | 2,5      | 5,8      | 8,7   | 14,5           |
| 16      | 8,25         | 59,0    | 3,4      | 10,8     | 12,5  | 14,3           |
| 17      | 7,85         | 66,6    | 2,4      | 5,8      | 10,7  | 14,5           |
| 18      | 7,95         | 67,7    | 2,8      | 7,1      | 9,6   | 12,8           |
| 19      | 8,20         | 62,1    | 3,6      | 9,6      | 10,3  | 14,4           |
| 20      | 8,10         | 64,1    | 2,9      | 8,2      | 11,8  | 13,0           |
| 21      | 8,45         | 60,9    | 2,2      | 7,7      | 12,1  | 17,1           |
| 22      | 8,40         | 65,4    | 3,3      | 8,5      | 9,9   | 12,9           |

Tabelle 4

Harnpflichtige Substanzen, Serumelektrolyte

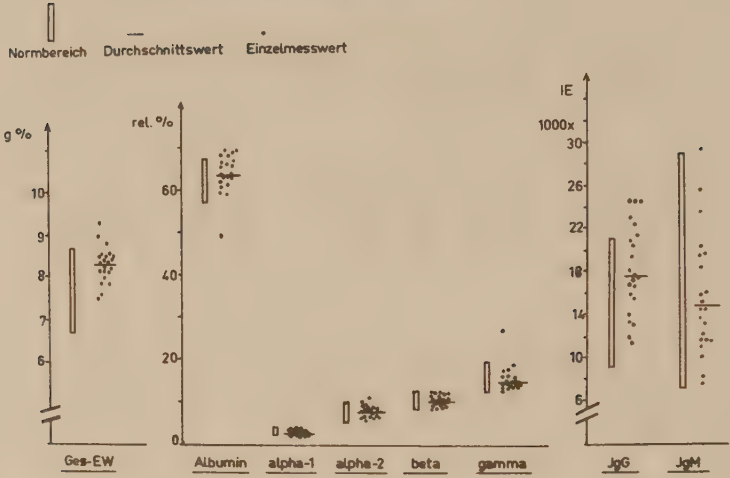
| Patient | Harnstoff i.S.<br>mg% | Kreatinin<br>mg% | Natrium<br>mval/l | Kalium<br>mval/l | Calcium<br>mval/l |
|---------|-----------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| 1       | 26,60                 | 0,94             | 146               | 4,6              | 5,0               |
| 2       | 19,95                 | 0,84             | 142               | 3,4              | 4,1               |
| 3       | 26,87                 | 0,90             | 143               | 4,8              | 5,3               |
| 4       | 16,63                 | 1,00             | 136               | 4,9              | 4,5               |
| 5       | 16,63                 | 0,83             | 146               | 4,6              | 4,6               |
| 6       | 23,28                 | 1,03             | 140               | 5,0              | 5,1               |
| 7       | 26,60                 | 0,89             | 144               | 3,9              | 5,0               |
| 8       | 19,95                 | 0,94             | 142               | 4,7              | 4,8               |
| 9       | 16,63                 | 1,00             | 145               | 4,7              | 5,2               |
| 10      | 16,63                 | 1,00             | 145               | 4,4              | 5,0               |
| 11      | 16,63                 | 0,89             | 142               | 4,1              | 4,6               |

Tabelle 4

Harnpflichtige Substanzen, Serumelektrolyte

| Patient | Harnstoff i. S.<br>mg% | Kreatinin<br>mg% | Natrium<br>mval/l | Kalium<br>mval/l | Calcium<br>mval/l |
|---------|------------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| 12      | 36,58                  | 0,68             | 140               | 4,2              | 5,2               |
| 13      | 16,63                  | 0,66             | 144               | 4,4              | 5,0               |
| 14      | 16,63                  | 0,91             | 142               | 4,0              | 4,9               |
| 15      | 23,28                  | 0,60             | 135               | 4,2              | 4,7               |
| 16      | 16,63                  | 1,00             | 138               | 4,1              | 5,0               |
| 17      | 23,28                  | 0,99             | 144               | 4,4              | 4,7               |
| 18      | 23,28                  | 0,96             | 142               | 4,5              | 5,0               |
| 19      | 19,95                  | 0,89             | 138               | 4,6              | 5,2               |
| 20      | 19,95                  | 0,60             | 138               | 4,0              | 5,1               |
| 21      | 19,95                  | 0,81             | 142               | 4,2              | 4,8               |
| 22      | 36,58                  | 0,99             | 146               | 4,6              | 5,2               |

## Untersuchungsergebnisse



## VIII Literatur

- 1 Anders, R.F., Natvig, J., Michaelsen, T.E.,  
Husby, G.: Isolation and characterization of amyloid related SAA as a small molecular weight protein. Scand. J. Immunol. 4, 397 (1975).
- 2 Benditt, E.P., Eriksen, N., Hermodson, M.A.,  
Ericson, I.H.: The major proteins of human and monkey amyloid substances - common properties including N-terminal amino acid sequence. FEBS Lett. 19. 169 (1971).
- 3 Burri, C.: Posttraumatische Osteitis. Aktuelle Probleme in der Chirurgie, Bd. 18  
Bern: Huber (1974).
- 4 Epstein, W.V., Tan, M., Wood, I.S.: Formation of amyloid fibrils in vitro by action of human kidney lysosomal enzymes in Bende Jones proteins. J. Lab. Clin. Med. 84 107 (1974).
- 5 Gafni, J., Sohar, E.: Rectal biopsy for the diagnosis of amyloidosis. Amer. J. Med. Sci. 240 (1969) 332.
- 6 Glenner, G.G., Terry, W., Harada, M., Isersky, C.,  
Page, D.: Amyloid fibril proteins: Proof of homology with immunoglobulin light

- chains by sequence analysis. Science  
172, 1150 (1971 b).
- 7 Glenner, G.G., Terry, W., Iversky, C.: Amyloidosis:  
Its nature and pathogenesis. Seminars  
Hematol. 10.65. (1973).
- 8 Gorevic, P., Franklin, E.C., Frangione, B., Preas, M.:  
(1977, in Vorbereitung)
- 9 Heller, H., Missmahl, H.P., Sohar, E., Gafni, J.:  
Amyloidosis, its differentiation into  
perireticulin and peri-collagen types.  
J.Path.Bact. 88 (1964) 15.
- 10 Holle, G.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie  
Jena: VEB G. Fischer (1967).
- 11 Husby, J., Natvig, J.B.: A serum component related  
to non-immunoglobulin amyloid protein  
AS-A possible precursor of the fibrils.  
J.clin. Invest. 53. 1054 (1974).
- 12 Iversky, E., Ein, D., Page, D.L., Harada, M., Glenner,  
G.G.: Immunochemical cross-reaction of  
human amyloid proteins with immunoglobulin  
light chains. J.Immunol. 108, 486 (1972).
- 13 Kühnbäck, B., in Wegelin, O., Pasternak, A.:  
Amyloidosis. London: Academic Press (1976).
- 14 Lennert, K.: Pathologische Anatomie der  
Osteomyelitis. Verh.Dtsch.Orthop.Ges.,  
51 Kongress 1964, Stuttgart: F.Enke  
(1965).

- 15 Letterer, E.: Allgemeine Pathologie. Stuttgart:  
Thieme (1959).
- 16 Levin, M., Franklin, E.C., Frangione, B., Preas, M.:  
The amino acid sequence of the major  
non-immunoglobulin, component of amyloid.  
J.clin. Invest. 51. 2773 (1972).
- 17 Linke, R., Tischendorf, F.W., Zucker-Franklin, D.,  
Franklin, E.C.: The formation of amyloid-  
like fibrils in vitro from Bence Jones  
proteins of The V 1 subclass. J. Immunol.  
III. 24 (1973).
- 18 Missmahl, H.P.: Rektumbiopsie zum Nachweis der  
Amyloidose. DMW 37 (1963) 1783.
- 19 Missmahl, H.P.: Klinik und Diagnostik der ver-  
schiedenen Amyloidosen, MMW 17 (1965)  
846.
- 20 Missmahl, H.P., Willemsen, M.: Therapie der  
Amyloidablagerungen. DMW 102 (1977) 1593.
- 21 Puchtler, H., Levin, M.: J.Histochem, Cytochem  
10 (1962) 355.
- 22 Puchtler, H., Sweat, F., Kuhns, J.G.: On the binding  
of direct cotton dyes by amyloid. J.  
Histochem, Cytochem 12 (1964) 900.
- 23 Rakow, A.D.: Die Amyloidose bei Bindegewebskrank-  
heiten und die Altersamyloidose mit Berück-  
sichtigung der Aussagekraft diagnostischer  
morphologischer Untersuchungen: Inaug.-Diss.

Giessen (1969).

- 24 Richter, E.: Die chronische hämatogene und exogene Osteomyelitis. *Bruns. Beitr. Klinis. Chir.* 713, 216 (1968).
- 25 Ring, J., Seifert, J., Probst, J., Brendel, W.: Chronische posttraumatische Osteomyelitis, I. immunologische Aspekte. *Fortsch. d. Med.* 4 (1976) 211.
- 26 Rosenthal, C.J., Franklin, E.C.: Variations with age of an amyloid A protein-related serum component. *J. clin. Invest.* 55. 746 (1975).
- 27 Rosenthal, C.J., Franklin, E.C., Greespan: Isolation and partial characterization off SAA-AN amyloid-related protein form human serum. *J. Immunol.* 116 1415 (1965).
- 28 Sandritter, W., Beneke, G.: Allgemeine Pathologie, Stuttgart: Schattauer, (1974).
- 29 Sarre.: Nierenkrankheiten, Stuttgart: Thieme (1976).
- 30 Sipe, J.D., Ignaczak, P.E., Pollock, P.S., Glenner, G.G.: Amyloid Fibril Protein AA: Purification an properties of the antigenically related serum component as determined by solid phase radioimmunoassay. *J. Immunol.* 116. 1151 (1975).
- 31 Sletten, K., Husby, G.: The complete amino acid

sequence of non-immunoglobulin amyloid  
fibril protein As in rheumatoid arthritis.  
Europ. J. Biochem. 41 117 (1974).

32 Waldström, H.: On the formation and Disappearance  
of Amyloid in Man. Acta chir. scand. 63  
(1928) 749.

33 Waldvogel, F.A., Medoff, G., Swartz, M.N.: Osteo-  
myelitis, Springfield, Ill.: Charles  
C. Thomas (1971).

## Lebenslauf

Am 12.12.1943 wurde ich, Ulrich Hutzelmann, in Schkölen, Thüringen geboren.

Bis zur Flucht meiner Mutter aus der DDR besuchte ich in Eisenberg, Thüringen, danach in Ruhpolding, Oberbayern, die Volksschule.

1955 trat ich in die Sexta des Max-Planck-Gymnasiums in Lahr, Schwarzwald ein, wo ich im Februar 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung eines zweijährigen Wehrdienstes beim Sanitäts-Lehr-Bataillon in München begann ich im Sommersemester 1967 an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg/Breisgau das Medizinstudium.

Im Wintersemester 1973 schloß ich das Medizinstudium mit dem medizinischen Staatsexamen ab.

Am 01.01.1974 trat ich meine erste Medizinalassistentenstelle am Herzkreislauf-Zentrum-Rotenburg/Fulda, an, ergänzte die Ausbildung am Elisabeth-Krankenhaus Hünfeld zunächst auf der chirurgischen, später internistischen Abteilung. Nach der Approbation arbeitete ich noch bis 31.12.1975 als Assistenzarzt der chirurgischen Abteilung an der gleichen Klinik. Vom 01.01.1976 bis 15.05.1976 war ich vorübergehend als chirurgischer Assistenzarzt am Marienkrankenhaus Zell a.H. beschäftigt.

Am 17.05.1976 trat ich eine Assistenzarztstelle in der unfallchirurgischen Abteilung mit Sonderstation für Schwerunfallverletzte am Krankenhaus Ev. Stift St. Martin, Koblenz, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dürr an.

Ich arbeitete als Assistenzarzt insgesamt 5 1/2 Jahre an dieser Abteilung bis ich am 01.10.1981 zur Vervollständigung meiner chirurgischen Ausbildung in die chirurgische Klinik am Städtischen Krankenhaus Kemperhof, Koblenz, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Schriefers überwechselte, wo ich auch zur Zeit noch beschäftigt bin.





